

# Enhanced English Abstract for BE 825605

1 / 1 WPAT - ©The Thomson Corp.

Derwent Accession :

1975-58698W [36]

Title :

Substd pyrrolidinylmethyl-methoxy-azimido-benzamide with anti-emetic activity, prepd. from 4-amino-2-methoxy-benzoic acids

Derwent Class :

B02

Patent Assignee :

(CENW) CENT ETUD SCI & TECH

(SOIL) SOC ETUD SCI IND ILE-DE-FRANCE

Inventor :

ACHER J; BULTEAU G; COLLIGNON C; MONIER JC

Nbr of Patents :

28

Nbr of Countries :

22

Patent Number :

BE-825605 A 19750818 DW1975-36 Fre \*

DD-117677 A 19760120 DW1976-14 Ger

ZA7500903 A 19750219 DW1976-21 Eng

PT--63455 A 19760414 DW1976-25 Por

DE2500919 A 19760715 DW1976-30 C07D-403/12 Ger

AP: 1975DE-2500919 19750111

NL7502831 A 19760713 DW1976-31 Dut

JP51080858 A 19760715 DW1976-35 Jpn

SE7502343 A 19760809 DW1976-35 Swe

NO7500759 A 19760809 DW1976-36 Nor

FI7500525 A 19760831 DW1976-39 Fin

DK7500923 A 19760906 DW1976-40 Dan

FR2297041 A 19760910 DW1976-46 Fre

HUT012911 T 19770228 DW1977-10 Hun

GB1475234 A 19770601 DW1977-22 Eng

DE2500919 B 19770608 DW1977-24 Ger

US4039672 A 19770802 DW1977-32 C07D-249/18 Eng

AP: 1975US-0554612 19750303

CH-601290 A 19780714 DW1978-33 Ger

CA1036608 A 19780815 DW1978-35 Eng

SU-577990 A 19771111 DW1978-40 Rus

IL--46622 A 19790131 DW1979-08 Eng

AT7501604	A	19790515 DW1979-22 Ger
NL-161985	B	19791115 DW1979-48 Dut
JP81016793	B	19810418 DW1981-20 Jpn
RO--72712	A	19800715 DW1981-50 Rum
AT7805938	A	19820115 DW1982-06 Ger
RO--78909	A	19820430 DW1982-31 Rum
CS7501447	A	19820625 DW1982-37 Cze
RO--79040	A	19820630 DW1982-40 Rum

**Priority Number :**

1975DE-2500919 19750111

**Intl Patent Class :**

C07D-403/12; A61K-031/41; A61P-001/08; C07D-207/09; C07D-249/18;  
C07D-403/00; A61P-001/00; C07D-207/00; C07D-249/00

**Advanced IPC (V8) :**

C07D-403/12 [2006-01 A F I R - -]; A61K-031/41 [2006-01 A L I R - -];  
A61K-031/41 [2006-01 A - I R - -]; A61P-001/08 [2006-01 A L I R - -];  
C07D-207/09 [2006-01 A - I R - -]; C07D-249/18 [2006-01 A - I R - -];  
C07D-403/12 [2006-01 A - I R - -]

**Core IPC (V8) :**

C07D-403/00 [2006 C F I R - -]; A61K-031/41 [2006 C L I R - -];  
A61K-031/41 [2006 C - I R - -]; A61P-001/00 [2006 C L I R - -];  
C07D-207/00 [2006 C - I R - -]; C07D-249/00 [2006 C - I R - -];  
C07D-403/00 [2006 C - I R - -]

**US Patent Class :**

514359000 514872000 548253000 548259000 548261000 560022000 560046000  
562437000 562453000

**Abstract :**

BE-825605 A

N-(1-Allyl-2-pyrrolidinylmethyl)-2-methoxy-4,5-azimido-benzamide of formula (I) (including its tautomeric forms), its acid-addn. salts, quat. ammonium salts and d-and l-isomers, are new: (I) is an antiemetic agent with higher antiemetic activity, lower cataleptic activity and lower toxicity than metoclopramide. (I) can be prepd. from cpds. (where X is OH or 1-5C alkoxy; R and R' are H or acyl) by nitration, hydrogenation of the resulting 5-nitro deriv., diazotisation of the resulting 4,5-diamino deriv., and reacting the resulting benzotriazole deriv. (or a reactive deriv. thereof) with 1-allyl-2-aminomethylpyrrolidine (IV), or a reactive deriv. thereof.

**Manual Codes :**

CPI: B06-D08 B12-D05

**Update Basic :**

1975-36

**Update Equiv. :**

1976-14; 1976-21; 1976-25; 1976-30; 1976-31; 1976-35; 1976-36; 1976-39;  
1976-40; 1976-46; 1977-10; 1977-22; 1977-24; 1977-32; 1978-33; 1978-35;  
1978-40; 1979-08; 1979-22; 1979-48; 1981-20; 1981-50; 1982-06; 1982-31;  
1982-37; 1982-40



Le Ministre des Affaires Economiques,

*Vu la loi du 24 mai 1854 sur les brevets d'invention;*

*Vu la Convention d'Union pour la Protection de la Propriété Industrielle;*

*Vu le procès-verbal dressé le 17 février 1975 à 11 h 15*  
*au Service de la Propriété industrielle;*

## ARRÊTE :

Article 1. — Il est délivré à la SOCIÉTÉ D'ETUDES SCIENTIFIQUES ET INDUSTRIELLES DE L'ILE-DE-FRANCE,  
46, Boulevard de Latour-Maubourg, 75340 Paris Cedex 07 (France),

élisant domicile auprès de S.E.S.I.F. c/o Mr. E.E. Borel, 22,  
avenue Armand Huysmans, 1050 Bruxelles,

un brevet d'invention pour: N-(1'-allylpyrrolidinyl 2'-méthyl) 2-méthoxy  
4,5-azimido benzamide, ses dérivés, et ses procédés de prépa-  
ration,

qu'elle déclare avoir fait l'objet d'une demande de brevet  
déposée en Allemagne (République Fédérale) le 11 janvier 1975,  
n° P 25 00 919.2.

Article 2. — Ce brevet lui est délivré sans examen préalable, à ses risques et  
périls, sans garantie soit de la réalité, de la nouveauté ou du mérite de l'invention, soit  
de l'exactitude de la description, et sans préjudice du droit des tiers.

Au présent arrêté demeurera joint un des doubles de la spécification de l'invention  
(mémoire descriptif et éventuellement dessins) signés par l'intéressé et déposés à l'appui  
de sa demande de brevet.

Bruxelles, le 18 août 1975

PAR DÉLÉGATION SPÉCIALE:

Le Directeur Général,

R. RAUX

ORIGINAL

025805

BREVET D'INVENTION

Déposé par la Société Anonyme dite :  
SOCIETE D'ETUDES SCIENTIFIQUES ET INDUSTRIELLES  
DE L'ILE-DE-FRANCE

Ayant pour objet :  
N-(1'-ALLYLPYRROLIDINYL 2'-METHYL) 2-METHOXY 4,5-AZIMIDO  
BENZAMIDE, SES DERIVES, ET SES PROCEDES DE PREPARATION

Priorité de la demande allemande :  
n° P 25 00 919.2, déposée le 11 janvier 1975

---

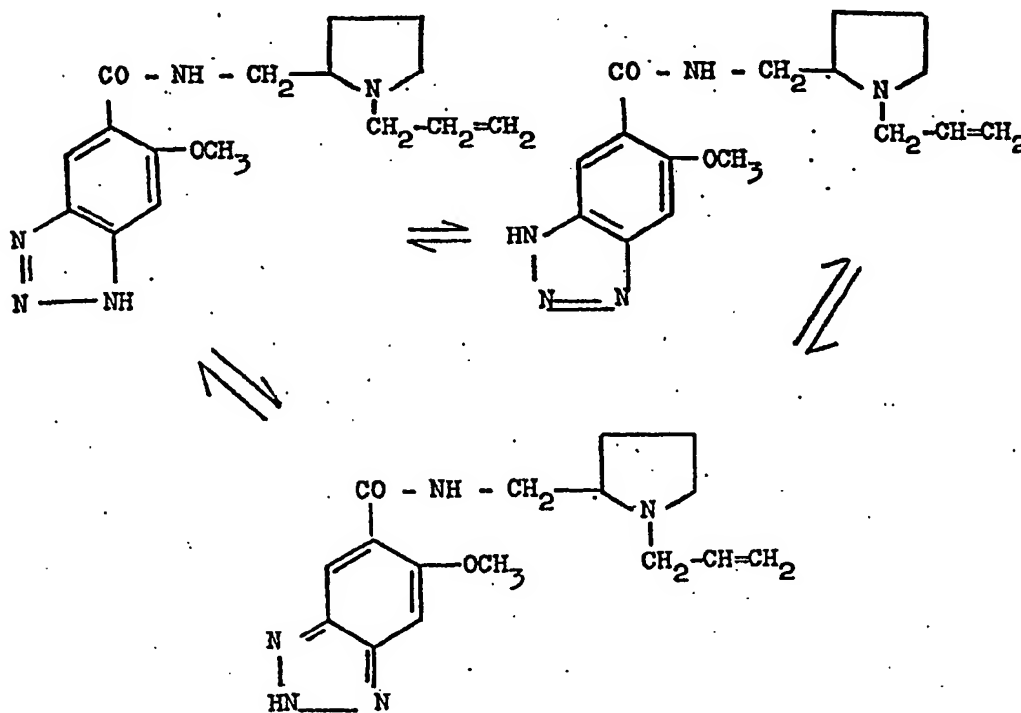
La présente invention concerne le N-(1'-allylpyrrolidinyl 2'-méthyl) 2-méthoxy 4,5-azimido benzamide, ses sels d'addition d'acides pharmaceutiquement acceptables, ses sels d'ammonium quaternaire, ses isomères dextrogyre et lévogyre, et ses procédés de préparation. L'invention concerne en outre les médicaments dont le principe actif est constitué par le benzamide de l'invention.

62

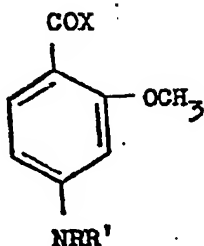
03805

Il a été trouvé que le composé de l'invention avait des propriétés pharmacologiques supérieures à celles de composés semblables ainsi qu'à celles de composés connus et commercialisés tels que le métoclopramide.

La structure du composé de l'invention peut être schématisée par trois formes tautomères :

G<sub>2</sub>

Il peut être préparé, selon l'invention, par nitration d'un composé de formule :



dans laquelle X peut être un radical hydroxy ou alcoxy contenant 1 à 5 atomes de carbone, R et R' peuvent être l'hydrogène, un radical acyle,

5 par hydrogénation du composé 5-nitro formé, diazotation du composé 4,5-diamino obtenu, l'amidification est réalisée par réaction directe du composé 4,5-azimido ainsi obtenu avec la 1-allyl 2-amino 10 méthylpyrrolidine, ou par réaction d'un de leurs dérivés activés.

Selon le procédé de l'invention, la réaction peut être effectuée par nitration d'un 2-méthoxy 4-amino benzoate d'alkyle inférieur, hydrogénation du 2-méthoxy 4-amino 5-nitro benzoate d'alkyle formé, diazotation du 2-méthoxy 4,5-diamino benzoate d'alkyle 15 formé et amidification du 2-méthoxy 4,5-azimido benzoate d'alkyle obtenu, par la 1-allyl 2-aminométhyl pyrrolidine.

Au cours de la première étape du procédé selon l'invention, le 2-méthoxy 4-aminobenzoate de méthyle est employé de préférence. D'autres esters d'alkyle inférieur tels que esters éthylique, 20 propylique, butylique ou pentylique peuvent cependant être tout aussi bien utilisés.

L'hydrogénation du groupe nitro, selon le procédé de l'invention peut être effectuée au moyen d'hydrogène en présence de catalyseurs, tels que le platine, le palladium, le nickel de Raney, ou par 25 l'hydrogène naissant formé par action d'un acide fort sur des métaux tels que le fer, l'étain, le zinc, aussi bien que par tout autre

675

agent d'hydrogénation souhaitable.

025805

Le composé 4,5-diamino ainsi obtenu peut être diazoté alors par tout agent de diazotation souhaitable tel que par exemple le  
 5 mélange nitrite de sodium-acide chlorhydrique ou le nitrite d'isoamyle pour former le composé 4,5-azimido correspondant.

Le composé azimido peut être amidifié par la 1-allyl 2-amino-méthyl pyrrolidine. Cette réaction peut être effectuée en présence  
 10 ou en absence de solvant. Les systèmes utilisés comme solvants, inertes vis-à-vis de la réaction d'amidification, sont par exemple des alcools, polyols, benzène, toluène, dioxanne, chloroforme, diméthyl-éther du diéthylèneglycol. Il est aussi possible d'utiliser comme solvant un excès de l'amine employée comme  
 15 matière première. Il peut être préférable de chauffer le mélange réactionnel pendant l'amidification, par exemple jusqu'au point d'ébullition des solvants cités ci-dessus.

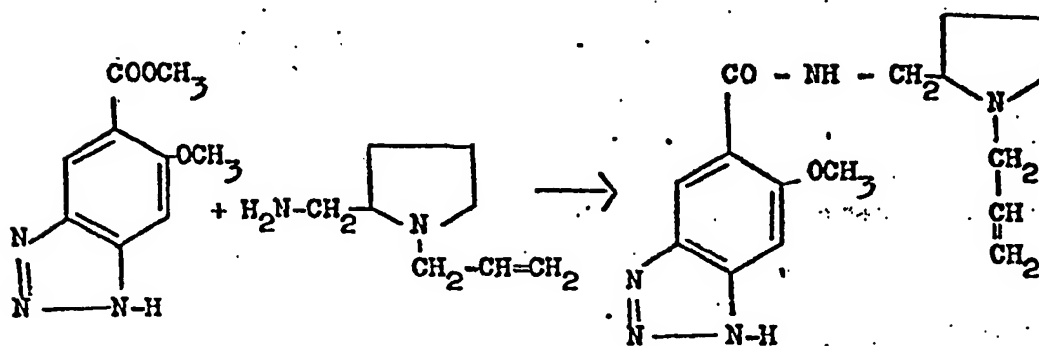
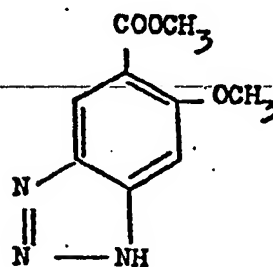
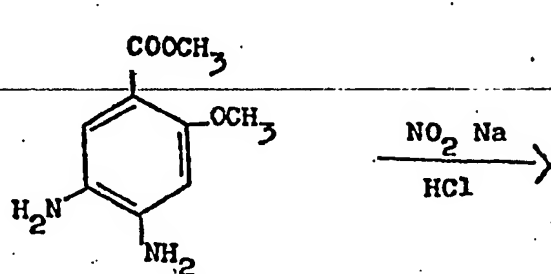
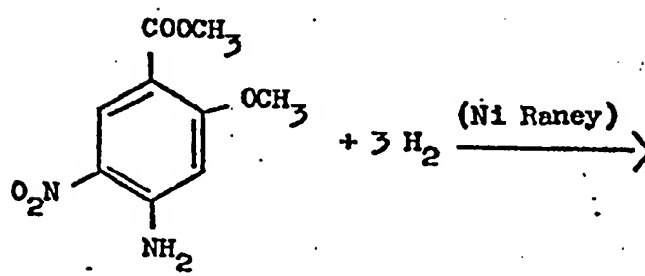
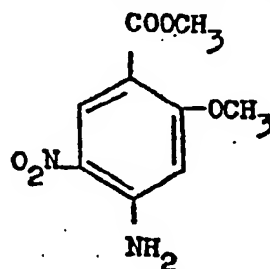
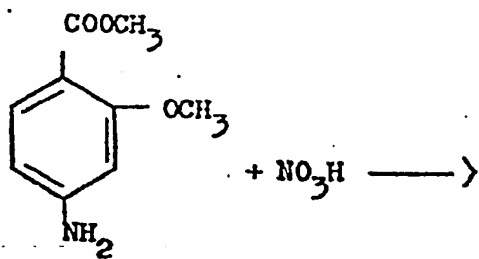
Selon le procédé de l'invention la réaction peut être effectuée  
 20 à partir d'un 2-méthoxy 4-acylamino benzoate d'alkyle inférieur. Au lieu du groupe acétyle employé de préférence pour substituer la fonction amine située en position 4 du noyau benzénique, d'autres groupes peuvent également être employés tels que par exemple des groupes formyle, propionyle, butyryle, haloformiate d'alkyle,  
 25 phtaloylc, benzoylc ainsi que tout autre groupe aisément clivable.

La réaction ci-dessus peut également être effectuée de manière telle que le groupe acyle soit enlevé avant l'hydrogénation du groupe nitro. Le composé 4,5-diamino ainsi obtenu peut ensuite  
 30 réagir comme il est décrit ci-dessus. Si le groupe acyle n'est pas un groupe phtaloylc, il peut aussi être enlevé après amidification.

Une illustration du procédé selon l'invention peut être donnée au moyen du schéma réactionnel suivant :

63

025805



Selon le procédé de l'invention la réaction peut être effectuée à partir de l'acide 2-méthoxy 4-amino benzoïque qui peut être nitré, l'acide 2-méthoxy 4-amino 5-nitrobenzoïque hydrogéné, l'acide 2-méthoxy 4,5-diamino benzoïque diazoté, et l'acide 2-méthoxy 4,5-azimidobenzoïque ainsi obtenu peut réagir soit avec

5 un dérivé réactif de la 1-allyl 2-aminométhyl pyrrolidine soit sous forme d'un de ses dérivés réactifs avec la 1-allyl 2-aminométhyl pyrrolidine.

Le N-(1'-allylpyrrolidinyl 2'-méthyl) 2-méthoxy 4,5-azimido benzamide est ainsi obtenu.

10 La même voie de synthèse peut être appliquée à un acide 2-méthoxy 4-acylaminobenzoïque comme défini ci-dessus. La substance de départ peut être, par exemple, l'acide 2-méthoxy 4-acétylamino benzoïque. Ce composé peut être nitré, hydrogéné, diazoté comme il a été décrit ci-dessus.

15 Le 1-acétyl 5-carbohydroxy 6-méthoxy benzotriazole finalement formé peut conduire au composé de l'invention soit par réaction de l'acide ci-dessus avec un dérivé réactif de la 1-allyl 2-aminométhyl pyrrolidine, soit par réaction de l'amine ci-dessus avec un dérivé réactif de l'acide, et le produit de réaction est

20 désacylé sans qu'une isolation préliminaire soit nécessaire.

La désacylation peut également être effectuée avant la réaction d'hydrogénation ou de diazotation. Cette méthode est nécessaire par exemple dans le cas de la substitution avec un groupement phtaloyle.

25 Selon le procédé de l'invention, les produits suivants peuvent être utilisés comme dérivés réactifs de l'amine : les produits de réaction de l'amine avec les chlorures de phosphore, l'oxychlorure de phosphore, les dialkyl, diaryl, orthophénylène chlorophosphites, les alkyl ou aryl dichlorophosphites, ou l'isothiocyanate de la

30 1-allyl 2-aminométhylpyrrolidine. Les dérivés réactifs cités ci-dessus peuvent réagir avec l'acide in situ ou après isolation préliminaire. L'invention cependant n'est pas limitée aux dérivés réactifs ci-dessus décrits.

67

Les composés suivants peuvent être utilisés ~~comme dérivés~~ réactifs de l'acide : les esters d'acide réactifs tels que, par exemple, l'ester cyanométhylque ou l'ester méthoxyméthylque ou les esters aromatiques substitués ou non ; ou les N-hydroxyimide-  
 5 esters ; les halogénures d'acides tels que chlorure ou bromure ; les hydrazides d'acides ; les azides d'acides ; les anhydrides symétriques ; les anhydrides mixtes tels que par exemple ceux formés avec des haloformiates d'alkyle inférieur ; les azolides tels que par exemple triazolide, tétrazolide et spécialement  
 10 imidazolide. L'invention cependant n'est pas limitée aux dérivés ci-dessus mentionnés.

En outre, il est également possible d'effectuer la réaction de l'acide libre et de l'amine libre en présence d'un agent condensant tel que, par exemple, le tétrachlorure de silicium, l'anhydride  
 15 de phosphorique ou un carbodiimide comme le dicyclohexyl carbodiimide.

Le composé obtenu selon le procédé de l'invention peut réagir si nécessaire avec des acides minéraux ou organiques pharmaceutiquement acceptables tels que l'acide chlorhydrique, l'acide  
 20 bromhydrique, l'acide sulfurique, l'acide phosphorique, l'acide oxalique, l'acide acétique, l'acide tartrique, l'acide citrique, l'acide méthane sulfonique, pour donner des sels d'addition d'acide.

Le composé de l'invention peut être utilisé à des fins thérapeutiques sous forme de sels d'addition d'acide pharmaceutiquement  
 25 acceptables après mise en forme pharmaceutique à l'aide des excipients couramment utilisés, soit sous la forme de comprimés, de gélules, de sirops, de solutés injectables ou de tout autre forme souhaitable.

Les résultats des essais pharmacologiques du composé selon  
 30 l'invention, noté composé A par la suite, montrent en comparaison avec ceux de benzamides connus, une toxicité faible et une supériorité en ce qui concerne les propriétés antiémétiques et cataleptiques.

Les composés suivants ont été comparés au composé de l'inven-  
 35 tion :

(M)

1°) N,N-diéthylaminoéthyl 2-méthoxy 4-amino 5-chlorobenzamide  
(composé B) commercialisé, dont la dénomination commune est  
métoclopramide.

2°) N-(1'-éthylpyrrolidyl 2'-méthyl) 2-méthoxy 4,5-azimido  
5 benzamide (composé C) connu d'après le brevet français 1 572 168,  
exemple 2.

Les résultats expérimentaux suivants sont obtenus :

A - Toxicité ( $DL_{50}$ , mg/kg, i.v., 5 jours, souris)

	Composé	$DL_{50}$
10	A	92,7
	B	38
	C	69,2

B - Activité antiémétique ( $DE_{50}$ , s.c., chiens)

Agent émétique	A	B	C	
15 Apomorphine	5,4	26,8	14	$\mu$ /kg
Hydergine	63	207	-	$\mu$ /kg
Sulfate de cuivre	0,99	0,92	-	mg/kg
Lanatoside	1,3	4,5	-	mg/kg

C - Index thérapeutique : J

20

$DL_{50}$ , i.v., souris

J =

$DE_{50}$ , s.c., chiens

25

Composé	J
A	$160 \times 10^2$
B	$14 \times 10^2$
C	$49 \times 10^2$

On

D - Activité cataleptique ( $DE_{50}$ , s.c., mg/kg)

035805

	Composé	$DE_{50}$
5	A	10 % à 200 mg/kg
	B	30,8
	C	84,8

- 10 Ainsi le composé de l'invention montre un index thérapeutique surprenant comparé à celui des composés utilisés comme référence, et ce, avec une activité cataleptique réduite.

- 15 Les résultats ci-dessus ont été confirmés en thérapie humaine où le composé de l'invention s'est révélé être un agent anti-émétique puissant pour le traitement de vomissements de toutes origines chez l'adulte, l'enfant, le nourrisson et spécialement dans le traitement des vomissements en neurochirurgie, au cours de syndromes toxiques ou infectieux, au cours d'encéphalographie
- 20 gazeuse, pour la naupathie, et dans le traitement de symptômes émétiques postchimiothérapiques, postradiothérapiques et post-opératoires.

- 25 Les exemples suivants illustrent sans la limiter la présente invention.

EXEMPLE 1

Stade 1 : 2-Méthoxy 4-amino 5-nitrobenzoate de méthyle.

- 30 72,5 g (0,4 mole) de 2-méthoxy 4-amino benzoate de méthyle, 140 ml d'acide acétique et 126 g d'anhydride acétique ont été versés dans un ballon de 2 litres muni d'un agitateur, thermomètre et ampoule à brome. Le mélange a été chauffé à environ 40°C pendant 30 minutes. 48 ml d'acide nitrique ( $d = 1,49$ ) ont été ajoutés
- 35 goutte à goutte par l'ampoule à brome. L'addition d'acide nitrique étant terminée, l'agitation a été maintenue pendant 2 heures à 40°C. Le mélange a été alors versé dans 600 ml d'une solution méthanolique d'acide sulfurique (0,4 mole). Le mélange a été agité ensuite, puis 1600 ml d'eau et de glace ont été ajoutés.

Les cristaux formés ont été filtrés. 55,2 g de 2-méthoxy 4-amino 5-nitrobenzoate de méthyle ont été obtenus (Rdt : 61 % ; P.F. : 214°C).

Stade 2 : 2-Méthoxy 4,5-diamino benzoate de méthyle.

- 5 555 g de 2-méthoxy 4-amino 5-nitro benzoate de méthyle, 2 500 ml de méthanol, 300 g de nickel de Raney ont été introduits dans un autoclave de 5 litres. L'hydrogénation a été effectuée avec une pression d'hydrogène de 50 kg. La température s'est élevée à 50°C et a été maintenue à cette valeur pendant l'absorption. Après
- 10 refroidissement, le nickel a été filtré et lavé avec du méthanol. Le solvant a été éliminé, sous pression réduite et les cristaux obtenus ont été lavés deux fois avec 600 ml d'eau et séchés à 50°C. 305 g de 2-méthoxy 4,5-diamino benzoate de méthyle ont été obtenus (Rdt : 63,5 % ; P.F. : 139-140°C).

15 Stade 3 : 2-Méthoxy 4,5-azimido benzoate de méthyle.

- 294 g (1,5 mole) de 2-méthoxy 4,5-diamino benzoate de méthyle, 2 500 ml d'eau, 550 ml d'acide chlorhydrique ( $d = 1,18$ ) ont été introduits dans un ballon de 5 litres muni d'un agitateur, d'un thermomètre et d'une ampoule à brome. Le mélange a été refroidi
- 20 à 0-5°C et une solution de 108 g de nitrite de sodium dans 500 ml d'eau a été ajoutée goutte à goutte. Le mélange a été chauffé à 35°C pendant 30 minutes et ensuite refroidi. Les cristaux obtenus ont été filtrés, lavés trois fois avec 300 ml de chlorure de méthylène et avec de l'eau. Après séchage à 50°C, 256 g de 2-
- 25 méthoxy 4,5-azimido benzoate de méthyle, ont été obtenus. (Rdt : 82,4 % ; P.F. : 190-192°C).

Stade 4 : Chlorhydrate de N-(1'-allylpyrrolidiny1 2'-méthyl) 2-méthoxy 4,5-azimido benzamide.

- 621 g de 2-méthoxy 4,5-azimido benzoate de méthyle, 3 litres de
- 30 toluène anhydre et 425 g de 1-allyl 2-aminométhylpyrrolidine ont été introduits dans un ballon de 6 litres muni d'un agitateur mécanique, d'un thermomètre et d'un réfrigérant ascendant. Le

mélange a été maintenu sous reflux pendant 5 heures. Après refroidissement à 50°C, 600 ml d'une solution de 350 g d'acide chlorhydrique dans 1 litre d'éthanol ont été ajoutés. La température s'est élevée à 70-80°C. Après refroidissement du mélange à 50°C, la couche organique a été séparée, le résidu a été dissous dans 3 litres de méthanol, et le mélange a été chauffé jusqu'à l'obtention d'une complète dissolution. La solution a été filtrée à chaud sur 150 g de charbon actif (3 S). Après avoir ajouté 6 litres de méthyléthylcétone au filtrat, le mélange a été refroidi à 0°C. Le benzamide a cristallisé lentement, il a été filtré sous vide et lavé avec 500 ml de méthyléthylcétone. Il a été séché à 50°C. 687 g de chlorhydrate de N-(1'-allylpyrrolidyl 2'-méthyl) 2-méthoxy 4,5-azimido benzamide ont été obtenus. (Rdt : 65 % ; PF : 206-208°C).

15	HCl %	théorie	10,38 %
		trouvé	10,18 %

Pureté par dosage en milieu non aqueux par  $\text{HClO}_4$  : 99,5 %.

## EXEMPLE 2

Stade 1 : 2-Méthoxy 4-acétylamino 5-nitro benzoate de méthyle.

20 223 g (1 mole) de 2-méthoxy 4-acétylamino benzoate de méthyle, 350 ml d'acide acétique et 337 g d'anhydride acétique ont été introduits dans un ballon de 2 litres muni d'un agitateur, d'un thermomètre et d'une ampoule à brome. Le mélange a été chauffé à environ 40°C, jusqu'à ce qu'une solution claire soit obtenue. Il a ensuite été refroidi à 15-20°C et 106 g (1,5 mole) d'acide nitrique ( $d = 1,49$ ) ont été ajoutés goutte à goutte par l'ampoule à brome. L'addition d'acide nitrique étant terminée, l'agitation a été maintenue pendant 1/2 heure à 40°C, le mélange a ensuite été refroidi et versé dans 5 litres d'eau. 182 g de 2-méthoxy 4-acétylamino 5-nitro benzoate de méthyle ont été obtenus. (Rdt : 68 % ; PF : 163-165°C).

65

Stade 2 : Chlorhydrate de 2-méthoxy 4-acétamino 5-aminobenzate de méthyle.

1 kg de 2-méthoxy 4-acétamino 5-nitro benzoate de méthyle, 3 l. d'acétate d'éthyle et 3 cuillères de nickel de Raney ont été  
 5 introduits dans un autoclave de 5 litres.  
 Le mélange a été chauffé à 75°C sous agitation. L'hydrogénation a été effectuée sous une pression d'hydrogène de 50 kg. La température ayant atteint 95°C, a été maintenue pendant l'entière absorption de gaz. Ce qui nécessite environ 10 minutes. L'hydro-  
 10 gène a été introduit de nouveau 4 à 5 fois d'une manière semblable jusqu'à ce que l'absorption cesse. La réaction a été menée environ en une heure et 15 minutes. Après refroidissement, le nickel a été filtré et lavé avec 100 ml d'acétate d'éthyle. Le filtrat a été acidifié par 500 ml d'une solution contenant 350 g  
 15 d'acide chlorhydrique dans 1 000 ml d'éthanol. Le chlorhydrate a cristallisé. Après filtration sous vide à 15°C, et lavage avec 500 ml d'acétate d'éthyle, ce produit a été séché à 50°C. 905 g de chlorhydrate de 2-méthoxy 4-acétamino 5-aminobenzate de méthyle ont été obtenus. (Rdt : 88 % ; PF : 202-205°C).

20 Stade 3 : 1-Acétyl 5-carbométhoxy 6-méthoxy benzotriazole.

14 litres d'eau et 1920 g de chlorhydrate de 2-méthoxy 4-acétamino 5-amino benzoate de méthyle ont été introduits dans un récipient de 20 litres muni d'un agitateur, d'un thermomètre, et d'une ampoule à brome. Le chlorhydrate a été complètement dissous  
 25 par agitation. 700 ml d'acide chlorhydrique ont été ajoutés en une fois. Une solution de 490 g de nitrite de sodium dans 1 litre d'eau a été ajoutée goutte à goutte en une heure, à une température maintenue entre 25 et 30°C. Le composé azimido a cristallisé dès sa formation. Après la fin de l'addition, l'agitation a été  
 30 maintenue pendant 1 heure à 25°C. Le composé azimido a été filtré sous vide et lavé plusieurs fois à l'eau, il a été séché à 50°C. 1485 g de 1-acétyl 5-carbométhoxy 6-méthoxy benzotriazole ont été obtenus. (Rdt : 85 % ; PF : 114-115°C).

63

Stade 4 : 2-Méthoxy 4,5-azimido benzoate de méthyle

7,4 litres de méthanol et 1485 g de 1-acétyl 5-carbométhoxy 6-méthoxy benzotriazole ont été introduits dans un récipient de 20 litres muni d'un agitateur mécanique, d'un réfrigérant ascendant et d'une ampoule à brome.

Le mélange a été chauffé sous agitation à la température de reflux. 460 ml d'acide chlorhydrique ont ensuite été ajoutés et la dissolution complète est observée. 100 g de charbon actif (3 S) ont alors été ajoutés et ces conditions de reflux ont été maintenues pendant 20 minutes. Le charbon actif a été filtré du mélange chaud. Après refroidissement à 0°C l'ester azimido a cristallisé. Les cristaux ont été filtrés sous vide, lavés plusieurs fois à l'eau et séchés à 50°C. 780 g de substance ont été obtenus. (Rendement : 63 %).

Le produit a été purifié par dissolution de 780 g d'ester azimido dans une solution de 1 litre d'ammoniaque concentré dans 3,9 litres d'eau puis par addition de 100 g de charbon actif. Le mélange a alors été laissé pendant 10 minutes, puis filtré. Le filtrat a été acidifié par de l'acide chlorhydrique jusqu'à pH 1.

Les cristaux d'ester azimido formés ont été filtrés sous vide et lavés à l'eau. Une purification identique à celle décrite précédemment a été effectuée. Les cristaux obtenus ont été filtrés, lavés à l'eau et séchés à 50°C. 742 g de 2-méthoxy 4,5-azimido benzoate de méthyle ont été obtenus. (Rdt : 60 % ; PF : 192°C).

Stade 5 : Chlorhydrate de N-(1'-allylpyrrolidyl 2'-méthyl) 2-méthoxy 4,5-azimido benzamide.

621 g de 2-méthoxy 4,5-azimido benzoate de méthyle, 3 litres de toluène anhydre, et 425 g d'amine ont été versés dans un ballon de 6 litres équipé d'un agitateur mécanique, d'un thermomètre et d'un réfrigérant ascendant. Le mélange a été chauffé à la température de reflux pendant 5 heures. Après refroidissement à 50°C, 600 ml d'une solution contenant 350 g d'acide chlorhydrique dans 1 litre d'éthanol ont été ajoutés. La température s'est élevée à 70-80°C. Le mélange a été refroidi à 50°C et la couche organique a été séparée du résidu. Trois litres de méthanol ont été ajoutés

et le mélange a été chauffé jusqu'à dissolution complète. La solution a été filtrée à chaud sur 150 g de charbon actif (3 S). 6 litres de méthyléthylcétone ont été ajoutés au filtrat et le mélange a ensuite été refroidi à 0°C, le composé a cristallisé  
 5 lentement, après filtration et lavage avec 500 ml de méthyléthylcétone et séchage à 50°C. 687 g de chlorhydrate de N-(1'-allylpyrrolidyl 2'-méthyl) 2-méthoxy 4,5-azimido benzamide ont été obtenus. (Rdt : 65 % ; PF : 206-208°C).

	HCl %	théorie	10,38 %
10		trouvé	10,18 %

Pureté par dosage en milieu non aqueux par  $\text{HClO}_4$  = 99,5 %.

### EXEMPLE 3

Stade 1 : Acide 2-méthoxy 4-amino 5-nitro benzoïque.

16,7 g (0,1 mole) d'acide 2-méthoxy 4-amino benzoïque, ont été  
 15 nitrés d'une manière semblable à celle décrite précédemment.  
 13,8 g d'acide 2-méthoxy 4-amino 5-nitro benzoïque ont été obtenus. (Rdt : 64,9 % ; PF : 254°C).

Stade 2 : Acide 2-méthoxy 4,5-diamino benzoïque.

Comme il a été décrit précédemment 28 g (0,13 mole) d'acide  
 20 2-méthoxy 4-amino 5-nitro benzoïque ont été hydrogénés, et 19,8 g d'acide 2-méthoxy 4,5-diamino benzoïque ont été formés.  
 (Rdt : 83,6 %).

Stade 3 : Acide 2-méthoxy 4,5-azimido benzoïque.

36,4 g (0,2 mole) d'acide 2-méthoxy 4,5-diamino benzoïque ont été  
 25 traités comme il a été décrit précédemment par du nitrite de sodium en présence d'acide chlorhydrique. 31 g d'acide 2-méthoxy 4,5-azimido benzoïque ont été obtenus. (Rdt : 80,3 % ; PF : 245°C).

G>

Stade 4 : N-(1'-allylpyrrolidyl 2'-méthyl)-2-méthoxy 4,5-azimido benzamide.

- 38,6 g (0,2 mole) d'acide 2-méthoxy 4,5-azimido benzoïque ont été dissous dans le toluène anhydre et 56 g (0,4 mole) de 1-allyl 2-aminométhylpyrrolidine ont été ajoutés.
- Le mélange a été chauffé à 50°C et 42 g (0,3 mole) d'anhydride phosphorique ont alors été ajoutés. Le mélange a été chauffé à la température de reflux pendant 3 heures et refroidi ensuite à 80°C. Après addition d'eau, la couche aqueuse a été alcalinisée. Les cristaux ont été filtrés, lavés à l'eau et ensuite dissous dans 450 ml d'acétone. Après cristallisation le produit a été filtré, lavé et séché. 40,4 g de N-(1'-allylpyrrolidyl 2'-méthyl) 2-méthoxy 4,5-azimido benzamide ont été obtenus. (Rdt : 65 %, PF : 139°C).

#### EXEMPLE 4

- 15 Stade 1 : Acide 2-méthoxy 4-acétylamino 5-nitrobenzoïque.

D'une manière semblable à celle décrite précédemment, 20,9 g (0,1 mole) de l'acide 2-méthoxy 4-acétylamino benzoïque ont été nitrés. 16,5 g d'acide 2-méthoxy 4-acétylamino 5-nitrobenzoïque ont été obtenus. (Rdt : 64,9 % ; PF : 186-188°C).

- 20 Stade 2 : Acide 2-méthoxy 4-acétylamino 5-aminobenzoïque.

D'une manière semblable à celle décrite précédemment 32 g (0,13 mole) d'acide 2-méthoxy 4-acétylamino 5-nitrobenzoïque ont été hydrogénés et 24,5 g d'acide 2-méthoxy 4-acétylamino 5-aminobenzoïque ont été formés. (Rdt : 84 %).

- 25 Stade 3 : 1-Acétyl 5-hydroxycarbonyl 6-méthoxy benzotriazole.

8,7 g (0,039 mole) d'acide 2-méthoxy 4-acétylamino 5-aminobenzoïque ont été traités, comme il a été décrit précédemment, par du nitrite

de sodium en présence d'acide chlorhydrique.

7,3 g de 1-acétyl 5-hydroxycarbonyl 6-méthoxybenzotriazole ont été obtenus. (Rdt : 79,6 % ; PF : 208-212°C).

Stade 4 : 1-Acétyl 5-chlorocarbonyl 6-méthoxybenzotriazole.

- 5 4,7 g de 1-acétyl 5-hydroxycarbonyl 6-méthoxy benzotriazole, 16,5 ml de chlorure de thionyle, 11 ml de chloroforme ont été introduits dans un ballon de 250 ml. Le mélange a été chauffé à la température de reflux pendant 30 minutes. Après refroidissement, les solvants ont été évaporés sous pression réduite. 4,7 g de
- 10 1-acétyl 5-chlorocarbonyl 6-méthoxybenzotriazole ont été obtenus. (Rdt : 92,7 % ; PF : 170°C).

Stade 5 : N-(1'-allylpyrrolidyl 2'-méthyl) 2-méthoxy 4,5-azimido-benzamide chlorhydrate.

- 2,2 g (0,016 mole) de 1-allyl 2-aminométhylpyrrolidine, 28 ml de
- 15 méthyléthylcétone ont été introduits dans un ballon de 250 ml. 3,8 g (0,015 mole) de 1-acétyl 5-chlorocarbonyl 6-méthoxybenzotriazole ont été ajoutés. Le mélange a été laissé une nuit à la température ambiante et les solvants ont ensuite été éliminés sous pression réduite. 5 ml d'acide chlorhydrique (d = 1,18) et
- 20 28 ml d'alcool éthylique ont été ajoutés, et le mélange a été chauffé à la température de reflux pendant 30 minutes. Après refroidissement, le solvant a été éliminé sous pression réduite, et le résidu a été dissous dans le diméthylformamide bouillant. Le mélange a été filtré et après refroidissement le benzamide a
- 25 cristallisé. Les cristaux ont été filtrés sous vide, lavés avec un peu de diméthylformamide et ensuite avec du tétrahydrofurane, puis séchés à 50°C. 3,2 g de chlorhydrate de N-(1'-allylpyrrolidyl 2'-méthyl)-2-méthoxy 4,5-azimido benzamide ont été obtenus. (Rdt : 60,7 % ; PF : 206°C).

30

HCl %

théorie 10,38 %

trouvé 10,27 %.

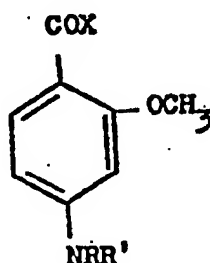
07

# REVENDICATIONS

025605

1°) N-(1'-Allylpyrrolidiny1 2'-méthyl) 2-méthoxy 4,5-azimido-benzamide, ainsi que ses sels d'addition d'acide pharmaceutiquement acceptables, ses sels d'ammonium quaternaire, ses isomères lévogyre et dextrogyre.

5 2°) Procédé de préparation du composé suivant 1°) caractérisé en la nitration d'un composé de formule :



dans laquelle X est un radical hydroxy ou alcoxy contenant 1 à 5 atomes de carbone, R et R' sont l'hydrogène, un radical acyle,

10 en hydrogénation du composé 5-nitro formé, en la diazotation du composé 4,5-diamino obtenu, et en ce que l'amidification est réalisée par réaction directe du composé 4,5-azimido ainsi obtenu avec la 1-allyl 2-amino méthylpyrrolidine, ou par réaction d'un de leurs dérivés activés.

15 3°) A titre de médicament nouveau, caractérisé par ses intéressantes propriétés thérapeutiques, en particulier ses propriétés antiémétiques, le composé selon la revendication 1°).

4°) Composition pharmaceutique caractérisée en ce qu'elle contient comme principe actif le composé de la revendication 1°) en  
20 association avec un support pharmaceutiquement acceptable.

63

Société d'Etudes Scientifiques et  
Industrielles de l'Ile-de-France  
Le Fondé de Pouvoir

G. BULTEAU